



AUS DEM NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Warum Risikofaktoren für Brustkrebs revidiert werden müssen

Beispiele für Survivor Bias und andere systematische Fehler in Beobachtungsstudien

VON INGRID MÜHLHAUSER IM AUFTRAG DES NETZWERKS EVIDENZBASIERTE MEDIZIN E. V.
(WWW.EBM-NETZWERK.DE)

S

Selbst in offiziellen Patienteninformationen finden sich moralisch anmutende Botschaften zu den Risikofaktoren für Brustkrebs. Fast immer heißt es hier, dass Übergewicht, Alkohol und Rauchen das Risiko erhöhen, hingegen Geburten und Stillen das Risiko reduzieren. Selten wird zwischen prä- und postmenopausalem Brustkrebs differenziert. Tatsächlich gibt es schon seit Jahren Hinweise, dass bei jüngeren Frauen Übergewicht nicht mit einem erhöhten, sondern geringeren Brustkrebsrisiko assoziiert ist (1,2). Werden hingegen postmenopausale Frauen analysiert, findet sich Brustkrebs häufiger bei übergewichtigen Frauen. Könnte es sein, dass Übergewicht in jungen Jahren vor Brustkrebs schützt, sodass dieser erst im postmenopausalen Alter manifestiert?

Ähnliche Beobachtungen wurden kürzlich auch zur Assoziation zwischen Anzahl Geburten (Parität) und

Brustkrebsrisiko veröffentlicht (3). Geburten scheinen keineswegs vor Brustkrebs zu schützen. Die neuen Daten einer zusammenfassenden Analyse von 15 großen Kohortenstudien bestätigen, was bereits vereinzelt in früheren Publikationen berichtet wurde. Nach einer Geburt ist das Risiko für Brustkrebs erhöht, nach 5 Jahren ist es am höchsten, und je mehr Geburten umso ausgeprägter die Risikoerhöhung. Zudem bleibt die Risikozunahme für mehr als 20 Jahre bestehen. Für den prämenopausal vergleichsweise bedeutsameren und prognostisch ungünstigeren Östrogenrezeptor-negativen Brustkrebs ist das erhöhte Risiko sogar anhaltend bis in die Postmenopause. Lediglich für den Östrogenrezeptor-positiven Brustkrebs nimmt das Risiko nach 20 bis 30 Jahren wieder ab. Nur wenn ältere Frauen untersucht werden, zeigt sich ein niedrigeres Brustkrebsrisiko für die Gruppe, die Kinder geboren hat. Stillen hatte in dieser aktuellen Studie keinen Einfluss auf das Assoziationsmuster (3). Könnte auch für den Risikofaktor Parität gelten, dass Geburten das Brustkrebsrisiko nicht reduzieren, sondern die Manifestation in ein jüngeres Alter vorverlegen?

Warum wurden diese Zusammenhänge nicht schon früher bestätigt? Die Antwort ist, die meisten Studien waren schlicht nicht darauf ausgerichtet, systematisch und kontinuierlich über die gesamte Lebensspanne einer Frau mögliche Einflussfaktoren zu dokumentieren. Dadurch konnten relevante zeitliche Zusammenhänge übersehen werden. Auch neue Studien zur Assoziation

von Übergewicht und Brustkrebsrisiko unterstützen diese Annahme (2). So zeigt eine aktuelle Analyse der zwei großen Krankenschwesternstudien aus den USA eindrücklich, dass Frauen, die von Kindheit an bis ins Erwachsenenalter deutlich übergewichtig sind, ein erheblich reduziertes Brustkrebsrisiko haben (2).

Studien zu Risikofaktoren von Krebserkrankungen basieren auf Beobachtungsstudien. Im besten Fall sind es prospektiv geplante Kohortenstudien. Tatsächlich werden jedoch oft Fall-Kontroll- und andere retrospektive Analysen vorgenommen, die für systematische Verzerrungen (Bias) besonders anfällig sind. So werden beispielsweise Frauen im Alter ab 50 Jahre über ihr Reproduktionsverhalten und den Gewichtsverlauf in jüngeren Jahren befragt. Frauen, die vor dem 50. Lebensjahr an Brustkrebs erkrankt und möglicherweise sogar verstorben sind, werden in solchen Auswertungen nicht mehr berücksichtigt. Man spricht von einem survivor bias. Überwiegend gesunde Personen stehen für die Studie zur Verfügung, kranke oder bereits verstorbene werden ausgeschlossen. Der survivor bias ist eine Form des selection bias – Selektionsbias. Es können erhebliche Verzerrungen durch Ausschluss bestimmter Bevölkerungsgruppen entstehen.

Auch randomisiert-kontrollierte Studien können durch survivor bias gefährdet sein, wenn der zeitliche Verlauf relevanter Ergebnisparameter lückenhaft dokumentiert wird oder die statistische Analyse auf bestimmte Zeitfenster eingegrenzt wird. Ein Beispiel ist die bereits 1998 publizierte HERS Studie (4). In dieser Studie wurde untersucht, ob eine Behandlung mit Östrogen und Gestagen bei (post-)menopausalen Frauen mit koronarer Herzkrankheit vor (weiteren) kardiovaskulären Komplikationen schützen kann. Die Studie wurde gemäß Protokoll nach vier Jahren abgeschlossen.

Zu diesem Zeitpunkt gab es keine Unterschiede zwischen der Hormongruppe und der Placebogruppe. Der zeitliche Verlauf des primären Endpunkts zeigte jedoch eine statistisch signifikante Zunahme kardiovaskulärer Endpunkte im ersten Jahr der Hormonbehandlung mit einem Trend zur Abnahme im weiteren Verlauf. Die schwerwiegenden Ereignisse waren somit zeitlich vorverlegt worden. Hätte man die kardiovaskulären Ereignisse aus den ersten beiden Jahren in der statistischen Analyse weggelassen (oder gar nicht erst erfasst), hätte sich durch survivor bias fälschlicherweise eine Überlegenheit der Hormonbehandlung gezeigt. Es ist also wichtig, dass in randomisierten Studien wichtige Endpunkte ab Interventionsbeginn erfasst und analysiert werden.

Die Bedeutung von survivor und selection bias darf nicht unterschätzt werden, gerade heute, wo wir eine fast unkritische Renaissance von Beobachtungsstudien, Registerdatenanalysen und anderen retrospektiv durchgeführten Erhebungen sehen. Risikofaktoren für Krebserkrankungen lassen sich oft nur mit Beobachtungsstudien erforschen. Zudem werden die Daten auch zur Klärung ätiologischer Fragestellungen genutzt. Es ist daher entscheidend, dass solche Studien qualitativ hochwertig sind. Zur Analyse von Risikofaktoren für Brustkrebs in den verschiedenen Lebensphasen der Frauen müssten die Studien große Kohorten von Frauen einschließen und Zeiträume von Geburt der Frau bis ins höhere Alter umfassen. Die hier erwähnte aktuelle Studie (Zusammenfassung in der BOX) erfüllt wesentliche Kriterien für eine aussagekräftige Analyse, auch wenn einzelne Parameter retrospektiv erhoben wurden und nicht für alle relevanten Risikofaktoren verlässliche Angaben zur Verfügung standen, wie für Gewicht und Mammographie-Screening (3).



Mindestens ebenso relevant wie der survivor bias in wissenschaftlichen Studien ist der reporting bias von Studienergebnissen. Krebsinformationsdienst, Krebsgesellschaft, Fachgesellschaften, Behörden sowie Medien haben die Pflicht, wissenschaftsbasiert zu informieren. Das ist aktuell nicht ausreichend der Fall. Allzu oft sind es moralische Färbungen, die zu irreführenden Informationen führen. Frauen, die eine Brustkrebsdiagnose erhalten, werden damit zusätzlich belastet. Es muss möglich sein, wertfrei zu kommunizieren, dass Übergewicht im Kindes-, Jugend-, Adoleszenten- und Erwachsenenalter mit einem reduzierten Risiko für Brustkrebs vor und möglicherweise sogar nach der Menopause assoziiert ist, dass Geburten das Risiko für Brustkrebs über viele Jahre anhaltend erhöhen und dass Stillen vermutlich keinen Einfluss auf diese Risikokonstellation hat.

Da Brustkrebs bei jungen Frauen eine seltene Erkrankung ist, sollten solche Erkenntnisse wenig Einfluss auf deren Entscheidungen haben. Faktenbasierte Informationen können hingegen auch entlastend wirken. Etwa 3 von 100 Frauen werden prämenopausal eine Brustkrebsdiagnose erhalten. Bei Verdoppelung des Risikos durch mehrfache Geburten (3) wären es etwa 6 von 100, bei Reduzierung um 50% bis 70% bei Übergewicht (2) geschätzte 1 bis 2 von 100 Frauen.

Keinesfalls können aus den beobachteten Assoziationen Empfehlungen für Lebensstiländerungen oder andere medizinische Interventionen abgeleitet werden. Dazu bräuchte es gut durchgeführte randomisiert-kontrollierte Studien, die jedoch für Risikofaktoren wie ‚Geburten‘ nicht möglich sind.

An die Wissenschaft wären ebenfalls Forderungen zu formulieren. So sollten auch andere Risikofaktoren wie Rauchen, Alkohol und Sport auf den Prüfstand. Zudem ist zu vermuten, dass gleichermaßen für weitere Krebs-

Zusammenfassung der Studie

NICHOLS HB ET AL.: BREAST CANCER RISK AFTER RECENT CHILDBIRTH. A POOLED ANALYSIS OF 15 PROSPECTIVE STUDIES (ANN INTERN MED 2019; 170: 22-30)

Die Autoren der Studie sind ein internationales Konsortium von Wissenschaftlerinnen (The International Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group). Ausgangspunkt der Studie waren Hinweise auf unterschiedliche zeitliche Zusammenhänge zwischen Geburten und Brustkrebsrisiko. Einerseits wird Parität als protektiv gegen Brustkrebs angesehen, andererseits gibt es Hinweise, dass das Brustkrebsrisiko nach einer Geburt erhöht ist. Das Ziel der Studie war die Charakterisierung des Zusammenhangs zwischen kürzlich erfolgter Geburt und Brustkrebsrisiko. Das methodische Vorgehen bestand in einer gemeinsamen Auswertung von individualisierten Personendaten aus 15 prospektiven Kohortenstudien. Analysiert wurden fast 900.000 Frauen jünger als 55 Jahre mit etwa 9,6 Millionen Personenjahren (Mittel 10,8 Jahre). Bei insgesamt 18.826 Frauen wurde erstmals Brustkrebs diagnostiziert. Im Vergleich zu Nullipara, hatten Frauen mit Geburten ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs. Der höchste Wert wurde etwa 5 Jahre nach der Geburt gemessen mit einer hazard ratio von 1,80 (95% Konfidenzintervall 1,63 bis 1,99), danach nahm das Risiko kontinuierlich ab und erreichte nach 34 Jahren eine hazard ratio von 0,77 (Konfidenzintervall 0,67 bis 0,88). Der Übergang von erhöhtem zu erniedrigtem Risiko erfolgte nach etwa 24 Jahren. Diese Beobachtungen beschränken sich im Wesentlichen auf Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs. Für den Östrogenrezeptor-negativen Brustkrebs blieb das Risiko über die gesamte Beobachtungszeit erhöht. Besonders ausgeprägt waren die Risikoerhöhungen bei familiärer Belastung oder Mehrfachgeburten. Stillen hatte keinen Einfluss auf das Risikomuster.

erkrankungen eine kritische wissenschaftliche Revision verschiedener Lebensstil-assoziierter Risikofaktoren angebracht wäre. Kaum zu glauben, dass die so häufig kolportierte Vermeidung von 40% bis 60% aller vorzeitigen Todesfälle durch individuelle Verhaltensänderungen einer wissenschaftlichen Prüfung standhält.

Fazit für die Praxis: Die Aussagen in offiziellen (Patienten-)Informationen zu Risikofaktoren für Brustkrebs erfordern eine Revision. Übergewicht in jungen Lebensjahren ist kein Risikofaktor, Geburten schützen nicht vor Brustkrebs bei jüngeren Frauen und die Rolle von Stillen auf das Brustkrebsrisiko bleibt unsicher. Das

IQWiG stellt auf seiner Website www.gesundheitsinformation.de eine wissenschaftsbasierte, verständliche und ausgewogene Information zur Bedeutung der Risikofaktoren für Brustkrebs zur Verfügung:

www.gesundheitsinformation.de →

Themen von A bis Z → B → Brustkrebs



**Univ.-Prof. Dr. med.
Ingrid Mühlhauser**
Universität Hamburg
MIN Fakultät
Gesundheitswissenschaften
E-Mail: Ingrid_Muehlhauser@uni-hamburg.de
Tel: 040 42838 3988

Literatur

- 1) Lenz M, Richter T, Mühlhauser I. The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood: a systematic review. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 641-648.
- 2) Xue F, Rosner B, Eliassen H, Michels KB. Body fatness throughout the life course and the incidence of premenopausal breast cancer. Int J Epidemiol 2016; 45: 1103–1112.
- 3) Nichols HB et al. Breast cancer risk after recent childbirth. A pooled analysis of 15 prospective studies. Ann Intern Med 2019; 170: 22-30.
- 4) Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998; 280: 605-613.